

MANAGEMENTUL ANESTEZIC ŞI REANIMATOLOGIC PERIOPERATOR AL BOLNAVILOR CU TRANSPLANT HEPATIC

Victor Cojocaru^{1,2}, Ursul Sergiu^{1,2}, Botizatu Alexandru^{1,2}, Guţan Virgiliu^{1,2}

¹Universitatea de Stat de Medicină şi Farmacie „Nicolae Testemiţanu”,

Catedra Anesteziologie şi Reanimatologie nr. 2,

²IMSP SCR

mail. ursulsergiu@mail.ru, tel. 069338161

Rezumat

În Republica Moldova, pe parcursul anilor 2013–2014 au fost efectuate 6 intervenţii chirurgicale de transplant hepatic ortotopic de la donatori vii/moarte cerebrală, cu suportul metodologic şi participarea anesteziştilor de la Institutul Clinic Fundeni, Bucureşti. Evoluţia perianestezieică la donatori: (persoane sănătoase) fără particularităţi; transferaţi în secţia de profil a 4-a zi postoperator. Toţi recipienţii sunt suferinzi de ciroză hepatică, etiologie virală – HBV sau/şi HCV; un recipient – ciroză biliară. Scorul Child-Pugh – un pacient A, doi pacienţi – B, trei pacienţi – C. La toţi a fost stabilit hipertensiunea portală gr. IIB, hypersplenism gr. II, ascită. Investigaţiile şi monitorizarea perianestetică conform standardelor adoptate în centrele de transplant hepatic. Anestezia la donatori şi recipienţi: Midazolam, Propofol, Fentanil, Tracrium, Sevofluran. Evoluţia fazelor preanhepatică şi anhepatică fără particularităţi la cinci recipienţi, o pacientă a dezvoltat şoc hemoragic grav. În faza neohepatică, la cinci pacienţi s-a înregistrat depresie hemodinamică relativă (hipotensiune, bradicardie), iar o pacientă – 2 pusee de fibrilaţie atrială, ambele corijate farmacologic. Pierderile sanguine intraoperatorii au variat, în medie constituind 5500 ml. În postoperator, la un recipient s-a depistat revărsat pleural minor pe dreapta, rezolvat conservativ. O pacientă a prezentat convulsii – reacţie adversă la Tacrolimus (s-a micşorat doza administrată), ulterior la această pacientă au apărut semne de rejet acut de organ, contracarat prin majorarea dozei de imunosupresor. La alt pacient s-a înregistrat sindrom febril persistent care a necesitat revizuirea antibioterapiei. Un pacient dezvoltă insuficienţă renală acută. Pacienţii în stare satisfăcătoare au fost externaţi la domiciliu, cu excepţia unui recipient, care a decedat în urma instalării s-au MODS.

Cuvinte-cheie: ciroză, transplant hepatic, recipient

Summary. Anesthesiology and reanimatology perioperative management of patients with liver transplantation

In the Republic of Moldova, in 2013-2014, six orthotopic liver transplantation surgeries from living/brain death donors were performed, with methodological support and participation of anaesthesiologists from Fundeni Institute in Bucharest. Perianaesthetic donors evolution (healthy individuals) was without features; transferred in surgical profile unit at the 4th postoperative day. All recipients were suffering from liver cirrhosis, of viral etiology – HBV and/or HCV, one recipient - biliary cirrhosis. Child- Pugh score - one patient A, two patients – B, three patients - C. All had portal hypertension gr. IIB, hypersplenism gr. II, ascites. Investigations and perianaesthetic monitoring according to adopted

standards in liver transplant centers. Anesthesia donors and recipients: Midazolam, Propofol, Fentanyl, Tracrium, Sevoflurane. Evolution of preanhepatic and anhepatic phases - without features in five recipients, one had severe hemorrhagic shock. In post-reperfusion phase after inclusion in the circuit of the new liver in five patients there was registered a relative hemodynamic depression (hypotension and bradycardia), one - two paroxysm of atrial fibrillation, which were pharmacologically corrected. Intraoperative blood loss ranged, on average accounted for 5500 ml. In postoperative one recipient had minor right pleural effusion which was resolved conservatively. One patient developed seizures - Tacrolimus adverse reaction (the dose was reduced), then the patient had signs of acute organ rejection, countered by increasing the dose of immunosuppressant. In another patient's case there was registered a persistent febrile syndrome that required antibiotic review. One patient developed acute renal failure. Patients were discharged in satisfactory condition at home, except one, who died after installing s-m MODS.

Key words: cirrhosis, liver transplantation, recipient

Резюме. Пред- и послеоперационное ведение больных при пересадке печени

В Республике Молдова в 2013-2014 были сделаны 6 ортотопических трансплантации печени от живых/с смертью мозга доноров, с методологической поддержке и участия анестезиологов из Бухареста, Клинический Институт Фундень. Клиническая эволюция доноров (здоровые люди) без особенностей; переведены в палату на 4 день после операции. Все реципиенты болели циррозом печени, вирусной этиологии - «В» и/или «С»; у одного - желчный цирроз печени. Child-Pugh оценка - у одного - А, у двух пациентов - В, у трех пациентов - С. У всех было установлено портальная гипертензия IIВ ст., гиперспленизм II ст., асцит. Предоперационные исследования велись по стандартам принятым в международных центрах трансплантации печени. Анестезия у доноров и реципиентов: мидазолам, пропофол, фентанил, тракриум, севофлюран. Периоды гепатэктомии и агепатический без особых признаков у пяти реципиентов, у одного развился тяжелый геморрагический шок. В неогепатический период у пяти пациентов были зафиксированы относительные гемодинамические изменения (гипотония, брадикардия), у одного пациента - два приступа мерцательной аритмии, которые купировались фармакологически. Интраоперационная кровопотеря составила в среднем 5500 мл. В послеоперационный период у одного реципиента был обнаружен незначительный плеврит который был решен консервативно. У другого наблюдались судороги - реакция на такролимус (были снижение дозы), позже этот пациент имел признаки острого отторжения органа, и увеличили дозы иммуносупрессанта. У другого пациента наблюдался лихорадочный синдром, который потребовал изменение антибиотиков. У одного пациента развилась острая почечная недостаточность. Пациенты были выписаны в удовлетворительном состоянии, кроме одного, который умер после установки МОДС синдрома.

Ключевые слова: цирроз, трансплантация печени, реципиент

Transplantul hepatic, privit inițial ca pe o metodă experimentală, a reușit prin timp să se impună și să devină metoda terapeutică de elecție în tratamentul bolilor hepatice terminale. Ca și în cazul celorlalte progrese medicale, transplantul s-a dezvoltat în contextul înaintărilor înregistrate în domeniul chirurgiei hepatice, anesteziei, imagisticii dar și a imunologiei și imunosupresiei.

Pe parcursul anilor 2013-2014 în Republica Moldova în cadrul IMSP Spitalul Clinic Republican au fost efectuate 6 intervenții chirurgicale de transplant hepatic, cu suportul metodologic și participarea specialiștilor ATI de la Institutul Clinic Fundeni din București.

Aceste intervenții au fost posibile în urma prelevării de organ de la donatori în viață și de la donatori în moarte cerebrală. *Vârsta donatorilor* a fost foarte variată, media constituind $39,6 \pm 4,3$ ani:

- Vârsta 20-30 ani - 1 donator;
- Vârsta 30-40 ani - 2 donatori;
- Vârsta 40-50 ani - 2 donatori;
- Vârsta 50-60 ani - 1 donator.

Vârsta recipientilor fiind la fel una variată, media a fost de $43,5 \pm 6,3$ ani;

- Vârsta 20-30 ani 1 pacient;
- Vârsta 30-40 ani 1 pacient;
- Vârsta 40-50 ani 1 pacient;
- Vârsta 50-60 ani 3 pacienți.

Examinarea preoperatorie a bolnavilor s-a desfășurat conform standardelor stabilite în centrele internaționale de transplant hepatic:

1. Examinarea obiectivă a bolnavului;
2. Analiza Generală a sângelui;
3. Analiza Generală a urinei;
4. Coagulograma;
5. Analiza Biochimică a sângelui;
6. Ionograma;
7. Radiografia cutiei toracice;
8. Electrocardiograma;
9. Echo-Doppler a cordului;
10. Spirometria.

În rezultatul examinării preoperatorii nici un pacient nu a întrunit criteriile de diagnostic a sindromului Hepato-Pulmonar, în schimb a fost depistat un recipient cu sindrom Porto-Pulmonar. Având un statut respirator cvasinormal cu $\text{SaO}_2 - 98-99\%$, $\text{PaO}_2 - 97$ mmHg ($\text{FiO}_2 - 0,21$) și fără particularități pe traseul de electrocardiogramă - ritm sinusul, axa electrică a

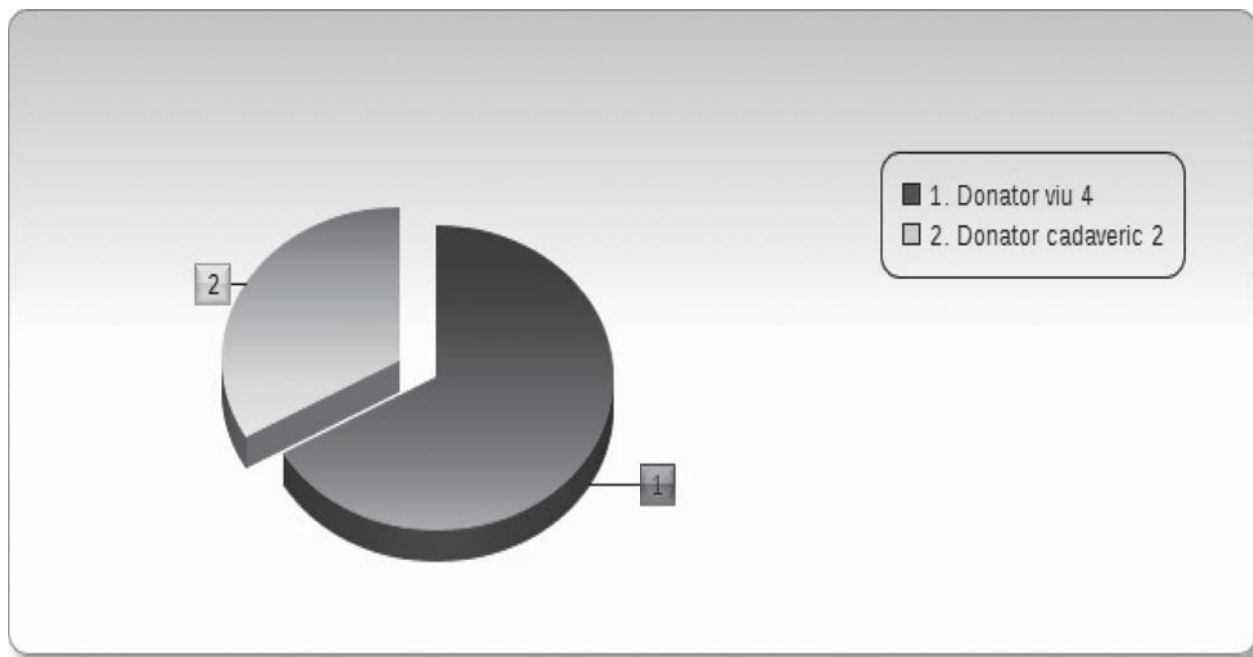


Figura 1. Structura donatorilor de grefă hepatică

cordului intermediară, frecvența 75/min, acest pacient prezenta dispnee la efort fizic minim. Pe clișeul radiografiei cutiei toracice – desen pulmonar accentuat, semne de HTP gr. I, semne de pneumonie pe dreapta, cu revărsat pleural pe dreapta. La examinarea spirometrică au fost decelate dereglări pronunțate tip restrictiv și moderate tip obstructiv, iar echografia cordului ne-a furnizat date de dilatare severă a AD și VD, PSVD – 55 mmHg (hipertensiune pulmonară).

Tabelul 1

Criterii de diagnostic SHP [9]

Criteriu 1: boala cronică a ficatului.

Criteriu 2: $AaPaO_2 \geq 15$ mmHg sau \geq valori ajustate vârstei $PaO_2 \leq 80$ mmHg.

Criteriu 3: șunt pulmonar la ecocardiografie cu contrast sau scanarea perfuziei pulmonare a macroagregatelor albuminice marcate cu Tc.

Toți recipienții supuși intervenției chirurgicale au fost diagnosticați cu ciroză hepatică decompensată. Originea virală a cirozei a fost la 5 recipienți, iar un pacient suferea de ciroză biliară, testele virale fiind negative.

Tabelul 2

Structura recipienților conform scorului Child-Pugh

Child-Pugh A	1 recipient
Child-Pugh B	2 recipienți
Child-Pugh C	3 recipienți

Scorul MELD calculat pentru pacienții supuși transplantului de ficat a fost și el foarte variat, minima fiind de 9 puncte iar maxima – 29.

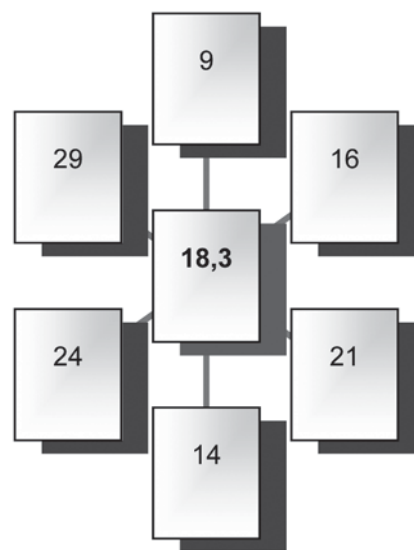


Figura 2. Structura recipienților conform scorului MELD

Toți recipienții au avut parte de același tip de anestezie: generală, cu utilizarea de hipnotic propofol pentru inducție și sevofluran la menținerea anesteziei; analgetic folosit – fentanilul; miorelaxant – atracurium.

Monitorizarea intraanestezică la primii 3 recipienți s-a efectuat utilizând tehnologia tip PiCCO, cu determinarea următorilor parametri: *Cardiac Index*, *Global Enddiastolic Volume Index*, *Intrathoracic Blood Volume Index*, *Stroke Volume Variation*, *Pulse Pressure Variation*, *Systemic Vascular Resistance Index*, *Cardiac Function Index*, *Global Ejection Fraction*, *Index of Left Ventricular Contractility*, *Cardiac Power Index*, *Extravascular Lung Water Index*, *Pul-*

monary Vascular Permeability Index). La restul pacienților monitorizarea detaliată a funcțiilor vitale s-a realizat prin măsurarea de TAS, TAD, TAM invazivă, FCC, pulsoximetrie SaO_2 , Puls; PVC, EtCO_2 , diureza orară, temperatura corpului, concentrația gazelor inhalatorii; echilibrul acido-bazic arterial și venos, acidul lactic, glicemia, coagulograma, ionograma (Na^+ , K^+ , Ca^{++} , Cl^- , Mg^{++}), biochimia sângelui.

S-a utilizat sistema de infuzie rapidă Level 1 (Figura 3) și Cell-Saver (Figura 4).

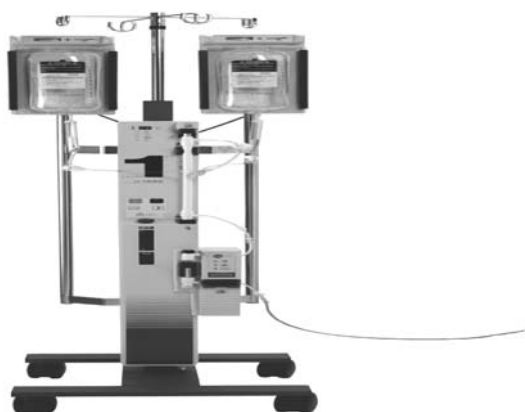


Figura 3



Figura 4

Faza preanhepatică la 5 pacienți a evoluat fără deosebite particularități. La 1 pacient s-a declanșat hemoragie masivă (pierderi sangvine ~9450 ml) cu

semne de șoc hemoragic grav, care a necesitat administrarea de doze majore de vasopresori (noradrenalină 0,7-0,8 mcg/kg/min) pe fundalul unei terapii adecvate cu fluide.

În faza anhepatică toți pacienții au necesitat administrare de vasopresori, în doze dependente de durata fazei anhepatice și volumul pierderilor sangvine.

Faza neohepatică, după includerea în circuit a noului ficat nu s-au înregistrat depresii hemodinamice deosebite; O pacientă a prezentat două pusee de dereglare a ritmului cardiac sub formă de Fibrilație atrială (figura 5) care au fost cupate medicamentos (Amiocordin, Metoprolol).

Perioada postoperatorie a fost una foarte variată, fiecare recipient având o evoluție particulară.

Primul recipient la a 3-a zi postoperator, prezintă un revărsat pleural în cantitate mică pe dreapta ce s-a rezolvat conservativ la a 8-a zi; a 10-a zi postoperator, ca reacție adversă a Tacrolimusului apare sindromul convulsiv, cupat medicamentos cu benzodiazepine (Midazolam 2,5 mg); în urma unui consiliu medical a fost luată decizia de a micșora doza de Prograf (Tacrolimus) și ca rezultat la a 12-a zi, apar semne caracteristice rejetului acut de organ (cu elevarea nivelului ALT, AST, fosfataza alcalină, GGTP, bilirubinemiei). S-a majorat doza de imunosupresor, s-a administrat puls-terapie cu antiinflamatoare steroide (metilprednisolon – 1 gr.) și recipientul a prezentat o dinamică pozitivă, iar la a 29-a zi se transferă în secția de profil.

Al doilea recipient în perioada postoperatorie precoce dezvoltă un sindrom febril persistent ce nu cedă la administrarea de antibiotice și antipiretice și a fost nevoie de revizuit terapia antimicrobiană cu administrarea a triplei antibioticoterpii. La a 5-a zi, la radiografia cutiei toracice se evidențiază Pneumomediastin cu aer liber în seceră sub ambele diafragme – stare ce s-a rezolvat conservator. La a 12-a zi se transferă în secția de profil în stare satisfăcătoare;

Al treilea recipient a doua zi postoperator cu semne de s-m hepatorenal, a necesitat efectuarea unei ședințe de plasmofereză curativă (izovolemica, izooncotică). La a 16-a zi, apar semne de rejet acut de transplant. Tacrolinemia fiind în limite normale,

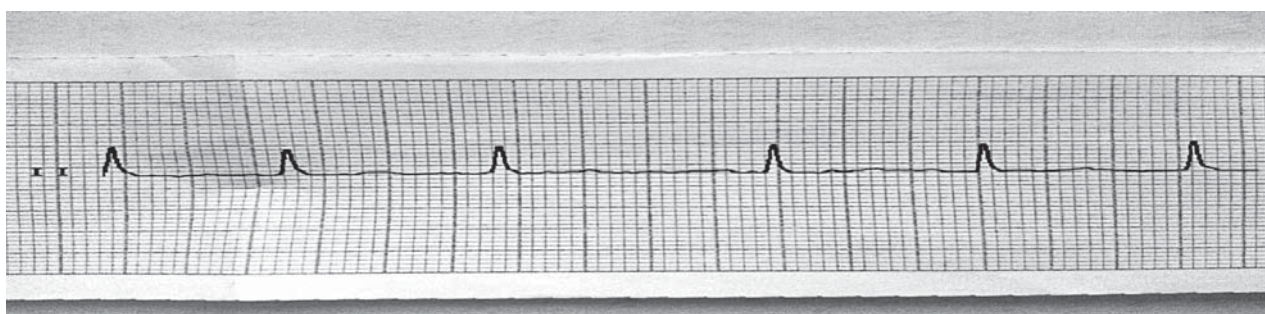


Figura 5

pacientei s-a efectuat puls-terapie cu antiinflamatoare steroidiene (Metilprednisolon). La a 25-a zi postoperator se transferă în secția de profil.

Al patrulea recipient dezvoltă precoce pneumonie lob inferior pe dreapta, inițial cu pleurezie, apoi și cu hidrotorax; a fost nevoie de puncție pleurală (de 3 ori). Ulterior dezvoltă insuficiență renală acută care și a fost cauza reinternării în terapie intensivă la a 14-a zi. A 22-a zi reinternat repetat în TI cu semne de abdomen acut ca la a 26-a zi să fie efectuată relaparatomia, sanarea și drenarea cavității peritoneale. La a 60-a zi externat la domiciliu în stare satisfăcătoare.

Al cincilea pacient în postoperator a prezentat leucopenie ($1,5-2-2,5-3$ mii leucocite/mm³), ce limita administrarea de imunosupresoare. Totuși pacienta prezintă dinamică pozitivă și a 25-a zi se externează la domiciliu.

Al șaselea pacient a dezvoltat un CID s-m violent, în evoluție, care a fost diagnosticat în preoperator. A 2-a zi, postoperator, se ia la reintervenție chirurgicală pentru hemostază și lavaj al cavității abdominale. La a 9-a zi survine decesul, cauza morții fiind s-m MODS, CID sindrom, faza hipocoagulare, hemoragie subdurală cu imbibitie hemoragică și decorticare cerebrală.

Concluzii:

1. Intervențiile LDLT (Living Donor Liver Transplantation) au fost reușite, pacienții fiind externați la domiciliu în stare satisfăcătoare.

2. În transplantul de ficat de la donator în moarte cerebrală a fost înregistrat un deces. Cauza decesului s-m CID decompensat (faza hipocoagulare) cu evoluție în MODS

Bibliografie

1. Alberts W.M., Salem A.J., Solomon D.A., Boyce G. Hepatic hydrothorax: cause and management. *Arch Intern Med* 1991; **151**: 2383–88.
2. Astro M., Krowka M.J., Schroeder D.R. et al. Frequency and clinical implications of increased pulmonary artery pressures in liver transplant patients. *Mayo Clin Proc* 1996; **71**: 543–51.
3. Herve P., Lebrech D., Brenot F. et al. Pulmonary vascular disorders in portal hypertension. *Eur Respir J* 1998; **11**: 1153–66.
4. Plevak D., Krowka M., Rettke S., Dunn W., Southorn P. Successful liver transplantation in patients with mild to moderate pulmonary hypertension. *Transplant Proc* 1993; **25**: 1840.
5. Benjaminov F.S., Prentice M., Sniderman K.W., Siu S., Liu P., Wong F. Portopulmonary hypertension in decompensated cirrhosis with refractory ascites. *Gut* 2003; **52**: 1355–62.
6. Budhiraja R., Hassoun P.M. Portopulmonary hypertension: a tale of two circulations. *Chest* 2003; **123**: 562–76.
7. Naeije R. Hepatopulmonary syndrome and por-

topulmonary hypertension. *Swiss Med Wkly* 2003; **133**: 163–69.

8. Thomson J.R., Machado R.D., Pauciulo M.W. et al. Sporadic primary pulmonary hypertension is associated with germline mutations of the gene encoding BMPR-II, a receptor member of the TGF- β family. *J Med Genet* 2000; **37**: 741–45.

9. Hoepfer M.M., Krowka M.J., Strassburg C.P. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome. *Lancet* 2004; **363**: 1461.

10. Kim W.R., Krowka M.J., Plevak D.J. et al. Accuracy of doppler echocardiography in the assessment of pulmonary hypertension in liver transplant candidates. *Liver Transpl* 2000; **6**: 453–58.

11. Torregrosa M., Genesca J., Gonzalez A. et al. Role of Doppler echocardiography in the assessment of portopulmonary hypertension in liver transplantation candidates. *Transplantation* 2001; **71**: 572–74.

12. Auletta M., Oliviero U., Iasiuolo L., Scherillo G., Antoniello S. Pulmonary hypertension associated with liver cirrhosis: an echocardiographic study. *Angiology* 2000; **51**: 1013–20.

13. Colle I.O., Moreau R., Godinho E. et al. Diagnosis of portopulmonary hypertension in candidates for liver transplantation: a prospective study. *Hepatology* 2003; **37**: 401–09.

14. Swanson K.L., McGoon M.D., Krowka M.J. Survival in patients with portopulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; **167**: A693.

15. McLaughlin V.V., Shillington A., Rich S. Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy. *Circulation* 2002; **106**: 1477–82.

16. Sitbon O., Humbert M., Nunes H. et al. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol* 2002; **40**: 780–88.

17. Galie N., Humbert M., Vachiery J.L. et al. Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2002; **39**: 1496–502.

18. Simonneau G., Barst R.J., Galie N. et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; **165**: 800–04.

19. Channick R.N., Simonneau G., Sitbon O. et al. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2001; **358**: 1119–23.

20. Rubin L.J., Roux S. Bosentan: a dual endothelin receptor antagonist. *Expert Opin Investig Drugs* 2002; **11**: 991–1002.

21. Schenk P., Fuhrmann V., Madl C. et al. Hepatopulmonary syndrome: prevalence and predictive value of various cut offs for arterial oxygenation and their clinical consequences. *Gut* 2002; **51**: 853–59.

22. Gupta D., Vijaya D.R., Gupta R. et al. Prevalence of hepatopulmonary syndrome in cirrhosis and extrahepa-

- tic portal venous obstruction. *Am J Gastroenterol* 2001; **96**: 3395–99.
23. Martinez G.P., Barbera J.A., Visa J. et al. Hepatopulmonary syndrome in candidates for liver transplantation. *J Hepatol* 2001; **34**: 651–57.
24. Mal H., Burgiere O., Durand F., Fartoukh M., Cohen-Solal A., Fournier M. Pulmonary hypertension following hepatopulmonary syndrome in a patient with cirrhosis. *J Hepatol* 1999; **31**: 360–64.
25. Krowka M.J., Wiseman G.A., Burnett O.L. et al. Hepatopulmonary syndrome: a prospective study of relationships between severity of liver disease, PaO₂ response to 100% oxygen, and brain uptake after (99m)Tc MAA lung scanning. *Chest* 2000; **118**: 615–24.
26. Avendano C.E., Flume P.A., Baliga P., Lewin D.N., Strange C., Reuben A. Hepatopulmonary syndrome occurring after orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl* 2001; **7**: 1081–84.
27. Regev A., Yeshurun M., Rodriguez M. et al. Transient hepatopulmonary syndrome in a patient with acute hepatitis A. *J Viral Hepat* 2001; **8**: 83–86.
28. Teuber G., Teupe C., Dietrich C.F., Caspary W.F., Buhl R., Zeuzem S. Pulmonary dysfunction in non-cirrhotic patients with chronic viral hepatitis. *Eur J Intern Med* 2002; **13**: 311–18.
29. Nunes H., Lebrec D., Mazmanian M. et al. Role of nitric oxide in hepatopulmonary syndrome in cirrhotic rats. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; **164**: 879–85.
30. Carter E.P., Hartsfield C.L., Miyazono M., Jakku M., Morris K.G. Jr, McMurtry I.F. Regulation of heme oxygenase-1 by nitric oxide during hepatopulmonary syndrome. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2002; **283**: L346–53.
31. Strassburg C.P. Shock liver. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2003; **17**: 369–81.
32. Liu L., Zhang M., Luo B., Abrams G.A., Fallon M.B. Biliary cyst fluid from common bile duct-ligated rats stimulates endothelial nitric oxide synthase in pulmonary artery endothelial cells: a potential role in hepatopulmonary syndrome. *Hepatology* 2001; **33**: 722–27.
33. Schroeder R.A., Ewing C.A., Sitzmann J.V., Kuo P.C. Pulmonary expression of iNOS and HO-1 protein is upregulated in a rat model of prehepatic portal hypertension. *Dig Dis Sci* 2000; **45**: 2405–10.
34. Ooi H., Colucci W.S., Givertz M.M. Endothelin mediates increased pulmonary vascular tone in patients with heart failure: demonstration by direct intrapulmonary infusion of sitaxsentan. *Circulation* 2002; **106**: 1618–21.
35. Davie N., Haleen S.J., Upton P.D. et al. ET(A) and ET(B) receptors modulate the proliferation of human pulmonary artery smooth muscle cells. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; **165**: 398–405.
36. Luo B., Liu L., Tang L. et al. Increased pulmonary vascular endothelin B receptor expression and responsiveness to endothelin-1 in cirrhotic and portal hypertensive rats: a potential mechanism in experimental hepatopulmonary syndrome. *J Hepatol* 2003; **38**: 556–63.
37. Zhang M., Luo B., Chen S.J., Abrams G.A., Fallon M.B. Endothelin-1 stimulation of endothelial nitric oxide synthase in the pathogenesis of hepatopulmonary syndrome. *Am J Physiol* 1999; **277**.
38. Abrams G.A., Rose K., Fallon M.B. et al. Hepatopulmonary syndrome and venous emboli causing intracerebral hemorrhages after liver transplantation: a case report. *Transplantation* 1999; **68**: 1809–11.
39. Schenk P., Madl C., Rezaie-Majd S., Lehr S., Muller C. Methylene blue improves the hepatopulmonary syndrome. *Ann Intern Med* 2000; **133**: 701–06.
40. Brussino L., Bucca C., Morello M., Scappaticci E., Mauro M., Rolla G. Effect on dyspnoea and hypoxaemia of inhaled N(G)-nitro-L-arginine methyl ester in hepatopulmonary syndrome. *Lancet* 2003; **362**: 43–44.
41. Fallon M.B. Methylene blue and cirrhosis: pathophysiologic insights, therapeutic dilemmas. *Ann Intern Med* 2000; **133**: 738–40.
42. Lasch H.M., Fried M.W., Zacks S.L. et al. Use of transjugular intrahepatic portosystemic shunt as a bridge to liver transplantation in a patient with severe hepatopulmonary syndrome. *Liver Transpl* 2001; **7**: 147–49.
43. Paramesh A.S., Husain S.Z., Shneider B. et al. Improvement of hepatopulmonary syndrome after transjugular intrahepatic portosystemic shunting: case report and review of literature. *Pediatr Transplant* 2003; **7**: 157–62.
44. Rabiller A., Nunes H., Lebrec D. et al. Prevention of gram-negative translocation reduces the severity of hepatopulmonary syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; **166**: 514–17.
45. Arguedas M.R., Abrams G.A., Krowka M.J., Fallon M.B. Prospective evaluation of outcomes and predictors of mortality in patients with hepatopulmonary syndrome undergoing liver transplantation. *Hepatology* 2003; **37**: 192–97.
46. Collisson E.A., Nourmand H., Fraiman M.H. et al. Retrospective analysis of the results of liver transplantation for adults with severe hepatopulmonary syndrome. *Liver Transpl* 2002; **8**: 925–31.
47. Taille C., Cadranet J., Bellocq A. et al. Liver transplantation for hepatopulmonary syndrome: a ten-year experience in Paris, France. *Transplantation* 2003; **75**: 1482–89.
48. Pastor C.M., Schiffer E. Therapy insight: hepatopulmonary syndrome and orthotopic liver transplantation. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2007; **4**: 614 – 621.
49. Rodriques-Roisin R., Krowka M.J., Herve P., Fallon M.B. Highlights of the ERS Task Force on pulmonary-hepatic vascular disorders (PHD) *J Hepatol* 2005; **42**: 924 – 927.
50. Machicao V.I., Fallon M.B. Hepatopulmonary syndrome. *Semin Respir Crit Care Med* 2012; **33**: 11 – 16.
51. Swanson K.L., Wiesner R.H., Krowka M.J. Natural history of hepatopulmonary syndrome: impact of liver transplantation. *Hepatology* 2005; **41**: 1122 – 1129.
52. Rodriques-Roisin R., Krowka M.J., Herve P., Fallon M.B. Pulmonary-hepatic vascular disorders (PHD). *Eur Respir J* 2004; **24**: 861 – 880.
53. Gaines D.I., Fallon M.B. Hepatopulmonary syndrome. *Liver Int* 2004; **24**: 397 – 401.
54. Gomes F.P., Martinez-Palli G., Barbera J.A. et al.

Gas exchange mechanism of orthodeoxia in hepatopulmonary syndrome. *Hepatology* 2004; **40**:660 – 666.

55. Lima B.L., Franca A.V., Pazin-Filho A. *et al.* Frequency, clinical characteristics, and respiratory parameters of hepatopulmonary syndrome. *Mayo Clin Proc* 2004; **79**:42 – 48.

56. Abrams G.A., Nanda N.C., Dubovsky E.V. *et al.* Use of macroaggregated albumin lung perfusion scan to diagnose hepatopulmonary syndrome: a new approach. *Gastroenterology* 1998 ; **114**:305 – 310.

57. Saad N.E., Lee D.E., Waldman D.L., Saad W.E. Pulmonary arterial coil embolisation for the management

of persistent type I hepatopulmonary syndrome after liver transplantation. *J Vasc Interv Radiol* 2007; **18**:1576 – 1580.

58. Arguedas M.R., Singh H., Faulk D.K., Fallon M.B. Utility of pulse oximetry screening for hepatopulmonary syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; **5**:749 – 754.

59. Kochar R., Tanikella R., Fallon M.B. Serial pulse oximetry in hepatopulmonary syndrome. *Dig Dis Sci* 2011; **56**:1862 – 1868.

60. Rolla G. Hepatopulmonary syndrome: role of nitric oxide and clinical aspects. *Dig Liver Dis* 2004; **36**:303 – 308.